

Interaktives Tool zur Evaluierung von Teststrategien

**Von Kleist (MF1), Oh (FG17)
für die AG Diagnostik**

Was kann das Tool?

- Bestimmung des **Restrisikos** bzw. der **Risikoreduktion** nach verschiedenen Teststrategien ODER/UND Quarantäne in verschiedenen settings

Restrisiko: Wahrscheinlichkeit, dass eine Person die **negativ getestet** wurde/**aus** der **Quarantäne** entlassen wurde, **obwohl** sie in Wirklichkeit **kontagiös** ist.

Restrisiko \approx contagiousness(t) * false omission rate(t)

Risikoreduktion: Ausgangsrisiko \Rightarrow Restrisiko

Nebenprodukte:

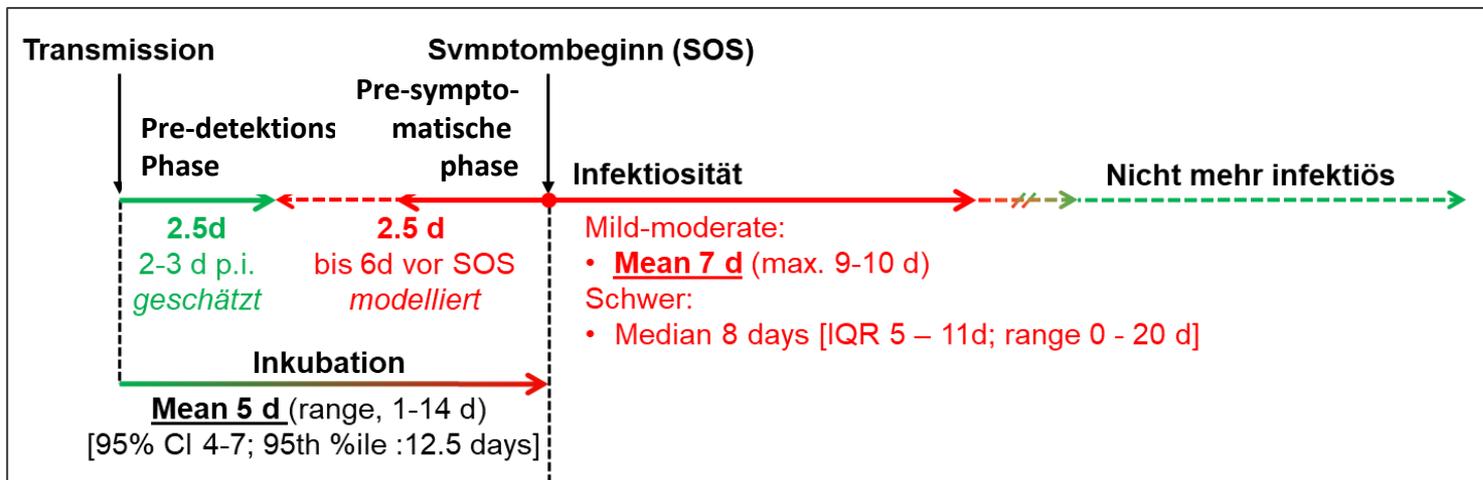
- Prävalenzschätzer („force of infection“) anhand der Inzidenzhistorie und der Dunkelziffer
- Aufwandsschätzer (Anzahl Tests pro positivem Befund)

Wie machen wir das?

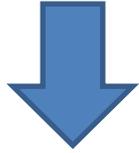
Restrisiko \approx contagiousness(t) * false omission rate(t)

- Wir berechnen diese Wahrscheinlichkeit **basierend auf dem Infektionsverlauf**:
- Es sind vier Infektionsphasen relevant:
 - (i) Prädetektionsphase;
 - (ii) Prä-symptomatische Phase;
 - (iii) (symptomatische) Phase;
 - (iv) Nicht mehr kontagiös.

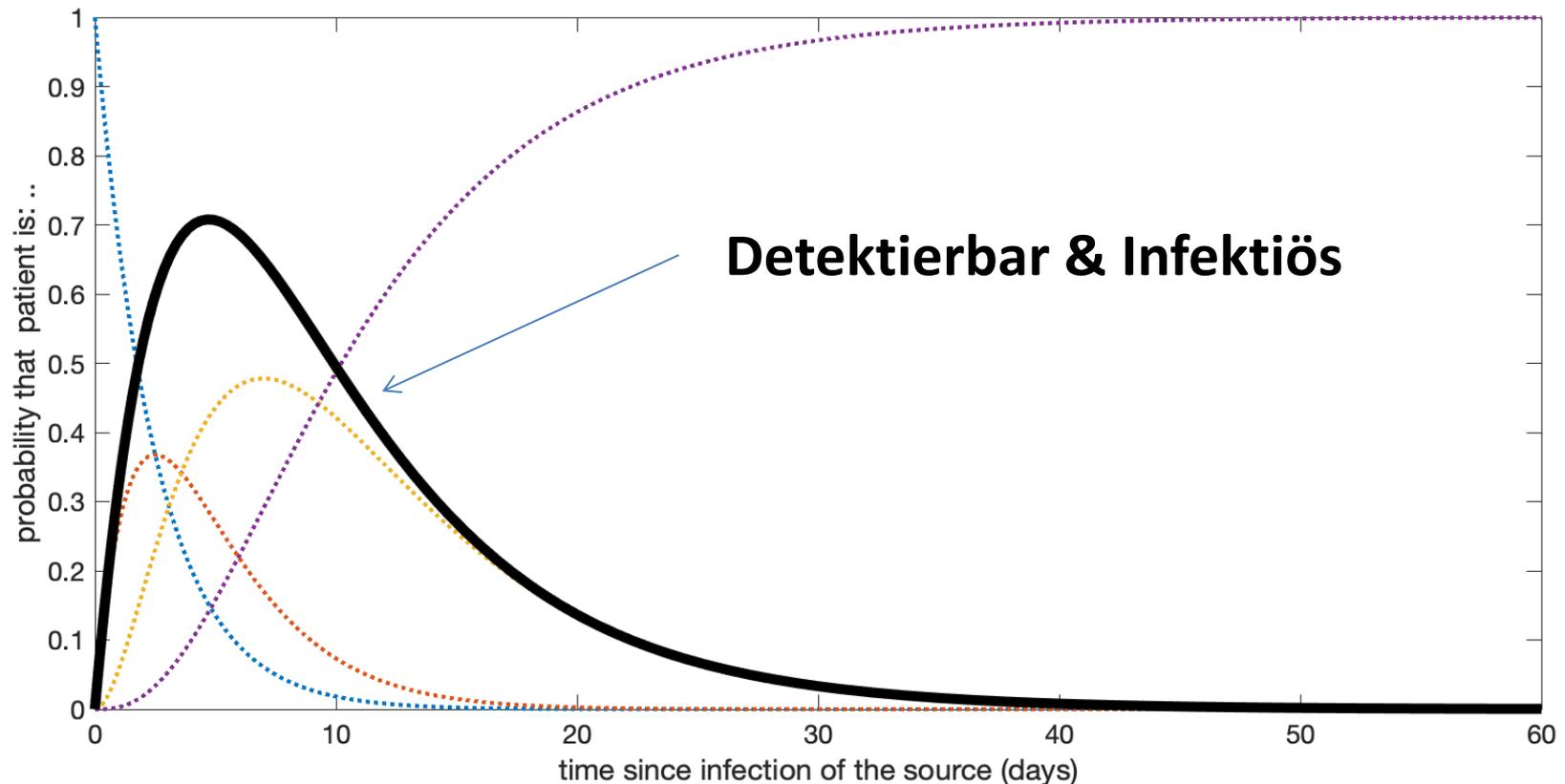
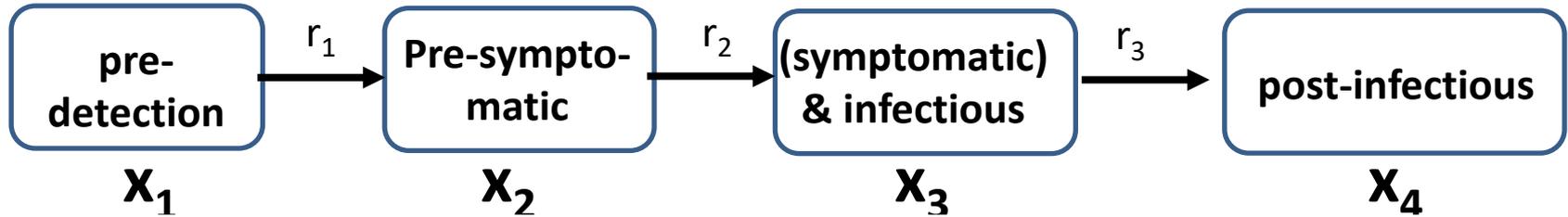
} „Inkubation“



Simulation/Illustration



Model



Nebenprodukt: Prävalenzschätzung ("Force of Infection")

Zeitparameter des Infektionsverlaufs

Neuinzidenzrate im Herkunftsland zum Zeitpunkt der Reise und in den Wochen davor

Parameter	value	unit	Incidence	value	unit	percent of population
mean duration of pre-detectability phase	2,5	days	week -4	80,0	1/100,000 individuals per week	0,08%
rate	0,4	days ⁻¹	week -3	120,0	1/100,000 individuals per week	0,12%
mean duration presymptomatic	2,5	days	week -2	50,0	1/100,000 individuals per week	0,05%
	0,4	days ⁻¹	week -1	120,0	1/100,000 individuals per week	0,12%
mean duration infectious, (symptomatic)	7	days	this week	300,0	1/100,000 individuals per week	0,30%
	0,142857143	days ⁻¹				
Prob. Preincubation	20,83%			0,26%		Prevalence (best case) of infectious people best case = all cases detected
Prob. Presymptomatic	20,83%					Prevalence (worst case) of infectious people worst case incorporates % undetected (field B12)
Prob. Infectious (sympt)	58,33%			2,57%		
Percent undetected	90,00%	worst case				Proportion of infected in predetection phase

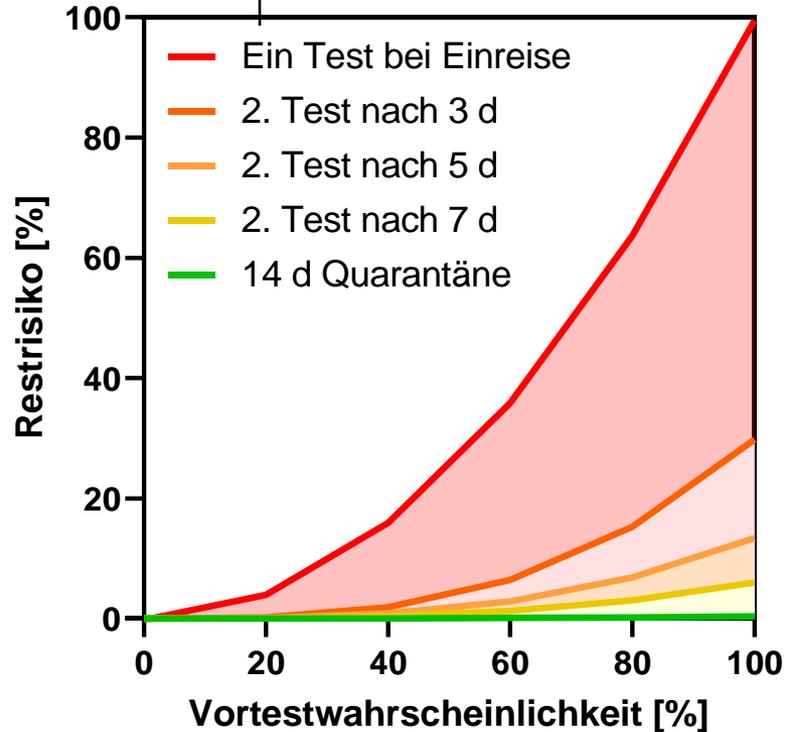
„Dunkelziffer“ der Infizierten
90% bedeutet: auf 1 positiven Test kommen 10 Infizierte

Prävalenz, die sich aus Neuinzidenzraten errechnet
„Best“ / „worst“ case, je nach Dunkelziffer

ANWENDUNGEN

1. Prävalenz = Ausgangsrisiko
 - Aufenthalt im Hochprävalenzgebiet
 - E.g.: Infektion im Urlaubsland/während des Auslandsaufenthaltes, aber: unbekannter Zeitpunkt
2. Spezialfälle
 - E.g.: Infektion während der Rückreise (Flughafen/Fähre, etc.)

Unterschiedliche Test- bzw. Quarantänestrategien



JE GERINGER DESTO BESSER: Risiko, dass jemand der „freigetestet“ wurde, aber infiziert & ansteckend ist

- ↑ bei schlechter Testsensitivität
- ↑ bei schlechtem Testzeitpunkt (Tag der Infektion)
- ↓ bei Abnahme der Infektiosität
- 100% vor, bzw. unmittelbar nach Exposition.
- 0% wenn jemand nicht mehr ansteckend ist

Wahrscheinlichkeit, dass jemand SARS-CoV-infiziert & ansteckend ist

- ↑ für erhöhtes Expositionsrisiko:
↑ bei hoher Prävalenz, ↑ bei Risikoverhalten/-tätigkeiten, ↑ bei vielen Kontakten,
↑ im Outbreak
- 100% = infiziert und ansteckend
- 0% = nicht infiziert bzw. Z.n. Infektion und nicht mehr ansteckend

Anwendung 1: Prävalenz = Ausgangsrisiko

Ausgangsrisiko = Prävalenz an infektiösen Personen

	A	B	C	D	E
1	Pre-Test probability of infectious	1.12%	P(inf)		
2	PCR sensitivität	70.00%	P(PCR+ inf)	←	70% Sensitivität entsprechend Literaturangaben (s.u.)
3	Spezifität	99.50%	P(PCR- not inf)		
4	Anteil in prä-detektions Phase	8.07%			nicht detektierbar
5	Anteil in prä-symptomatischer Phase	11.31%			detektierbar
6	Anteil in (symptomatischer), infektiöser Phase	80.62%			detektierbar
7	Zeitverzug für 2. Test	5.00	Tage	←	Strategieparameter
8	Quarantäne	14.00	Tage		
9	Asymptomatische Infektionen	15.00%	Anteil der infizierten mit asymptomatischen Krankheitsverlauf		
10	Wahrscheinlichkeit eines Positiven Tests P(PCR+)	1.21%	82.3	Anzahl der Test um einen PCR-positiven zu finden	
11	Wahrscheinlichkeit eines negativen Tests P(PCR-)	98.79%	138.9	Anzahl der Test um einen Infektiösen zu finden	
12	Negative predictive value	99.60%	59.3%	Anteil infektiös an PCR-positiven	
13					

Aufwandsschätzer

Anwendung 1: Prävalenz = Ausgangsrisiko

14	Einmaltestung: Ein PCR Test bei Einreise¹		
15	Restrisiko bei Freitestung	0.40%	P(PCR-&inf)
16			
17	Risikoreduktion (faktor) bei Einmaltestung	2.81	
18	Zweimaltestung: Ein PCR Test bei Einreise, X Tage Quarantäne¹, dann zweiter Test (Freites		
19	Restrisiko bei Freitestung	0.06%	P(PCR-,PCR- Δ t&inf)
20	Risikoreduktion (faktor) bei Zweimaltestung (Zeitverzug 3 Tage)	19.27	Prä-Test Risiko -> Restrisiko
21	Effekt Testung	17.09	Effekt Testung
22	Effekt Quarantäne	2.17	Effekt Quarantäne
23	Einmaltestung mit Zeitverzug: X Tage Quarantäne, dann Test (Freitestung)¹		
24	Restrisiko bei Freitestung		
25		0.16%	P(PCR-,PCR- Δ t&inf)
26	Risikoreduktion (faktor) bei Zweimaltestung (Zeitverzug 3 Tage)	6.86	Prä-Test Risiko -> Restrisiko
27	Effekt Testung	4.69	Effekt Testung
28	Effekt Quarantäne	2.17	Effekt Quarantäne
29	Y Tage Quarantäne (egal ob symptomatisch oder asymptomatisch)¹		
30	Restrisiko	0.14%	P(inf Δ t)
31			
32	Risikoreduktion (faktor)	8.19	Prä-Test Risiko -> Restrisiko
33			

Verschiedene Teststrategien

2. Teststrategie

Einmaltestung: Ein PCR Test bei Einreise¹		Einmaltestung: Ein PCR Test bei Einreise & symptom-frei²	
Restrisiko bei Freitestung	0,26% $P(\text{PCR-} \text{inf})$	0,11% $P(\text{PCR-}\&\text{symptomfrei} \text{inf})$	
Risikoreduktion (faktor) bei Einmaltestung	2,88 Prävalenz -> Restrisiko	7,05 Prävalenz -> Restrisiko	
Zweimaltestung: Ein PCR Test bei Einreise, X Tage Quarantäne, dann zweiter Test (Freitestu		Zweimaltestung: Ein PCR Test bei Einreise X Tage Quarantäne, d	
Restrisiko bei Freitestung	0,06% $P(\text{PCR-}, \text{PCR-}_{\Delta t} \text{inf})$	0,03% $P(\text{PCR-}, \text{PCR-}_{\Delta t} \& \text{symptomfrei} \text{inf})$	
Risikoreduktion (faktor) bei Zweimaltestung (Zeitverzug 3 Tage)	11,95 Ausgangs-Prävalenz -> Restrisiko	29,12 Prävalenz -> Restrisiko	
X Tage Quarantäne (egal ob symptomatisch oder asymptomatisch)¹		X Tage Quarantäne & symptom-frei²	
Restrisiko	0,10% $P(\text{inf}_{\Delta t})$	0,02% $P(\text{inf}_{\Delta t} \& \text{symptomfrei})$	
Risikoreduktion (faktor)	7,97 Ausgangs-Prävalenz -> Restrisiko	39,12 Prävalenz -> Restrisiko	

Szenario A: Symptomatische Personen gehen nicht in Isolation

Szenario B: Symptomatische Personen gehen in Isolation

ANWENDUNGEN

1. Prävalenz = Ausgangsrisiko

- E.g.: Infektion im Urlaubsland/während des Auslandsaufenthaltes

2. Spezialfälle

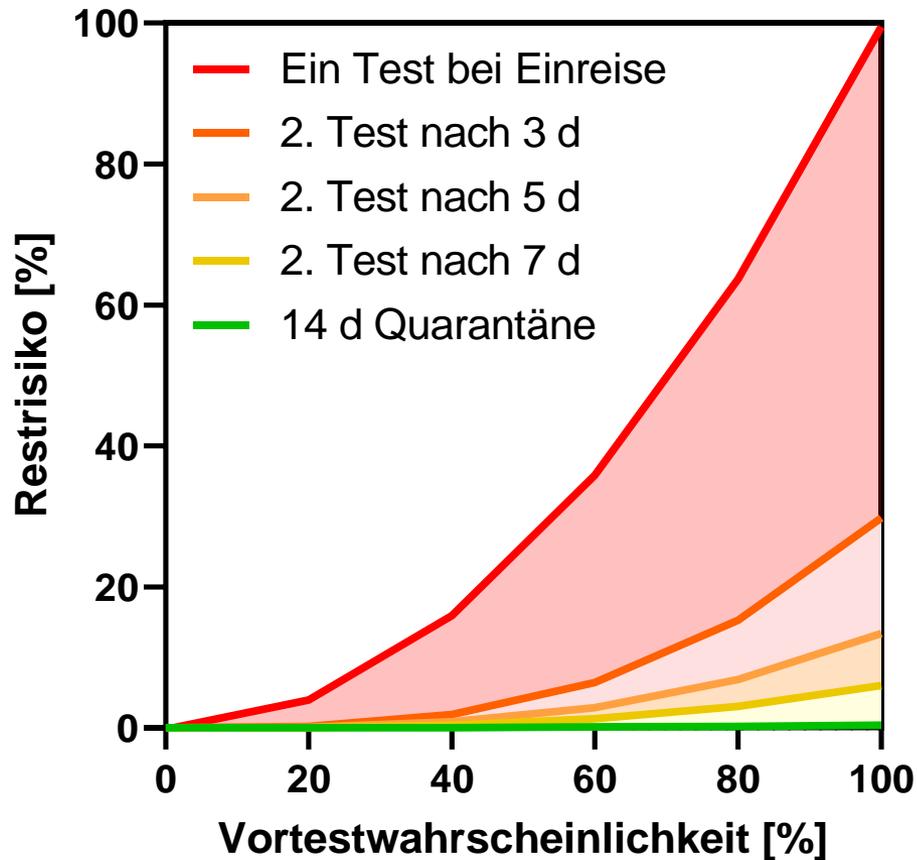
- E.g.: Infektion während der Rückreise (Flughafen/Fähre/Zug/Bus, etc.)

Beispiel 1

- Aufenthalt im Hochprävalenzgebiet
- Heimreise beinhaltet viel Umsteigen und Schlangestehen, deswegen klappt AHA nicht
- **Infektion am Tag der Einreise**



Beispiel 1: Exposition/ Infektion am Tag der Einreise



Warum sinkt hier das Restrisiko?

- 2. Test außerhalb der „pre-detection phase“
- Infektiosität sinkt im Lauf der Zeit (Durchschnittl. Infektiositätsdauer 7d nach Symptombeginn)

Zeitverzug zwischen Infektion und Einreise

	A	B	C	D	E
1	Prä-Test Infektionswahrscheinlichkeit	100.00%	P(inf)		
2	Zeitverzug	0	Infection -> Test (days)		
3	PCR sensitivität	70.00%	P(PCR+ inf)		
4	Spezifität	99.50%	P(PCR- not inf)		
5	Anteil in prä-detektions Phase (PCR-)	100.00%			
6	Anteil in prä-symptomatischer Phase (PCR+)	0.00%			
7	Anteil in (symptomatischer), infektiöser Phase (PCR+)	0.00%			
8	Anteil in post-infektiöser Phase (PCR+)	0.00%			
9	Anteil in post-infektiöser Phase (PCR-)	0.00%			
10	Zeitverzug für 2. Test	5.00	Tage		
11	Quarantäne	14.00	Tage		
12	Asymptomatische Infektionen	20.00%	Anteil der infizierten mit asymptomatischen Krankheitsverlauf		
13	Wahrscheinlichkeit eines Positiven Tests P(PCR+)	0.50%	200	Anzahl der Test um einen PCR-positiven zu finden	
14	Wahrscheinlichkeit eines negativen Tests P(PCR-)	99.50%	200	Anzahl der Test um einen infizierten zu finden	
15			100.00%	Anteil echt positiv (von allen Positiven)	

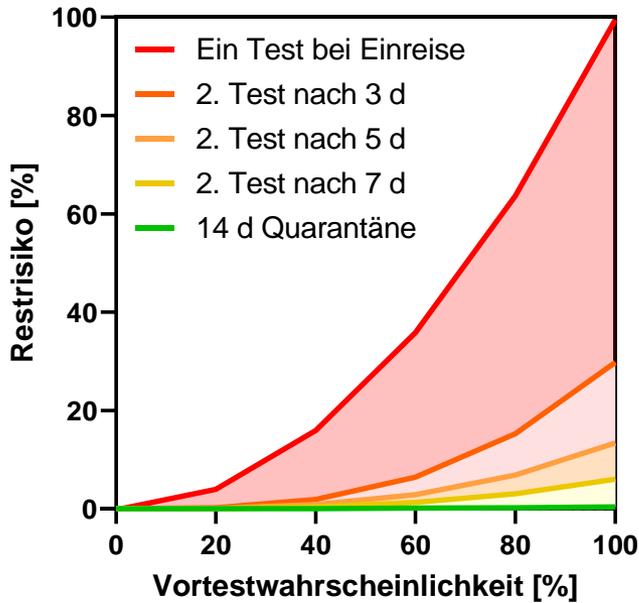
Beispiel 2

- Aufenthalt im Hochprävalenzgebiet
- Einhaltung der AHA-Regeln außer beim Feiern in den Tagen vor Abreise
- **Infektion drei Tage vor Einreise**

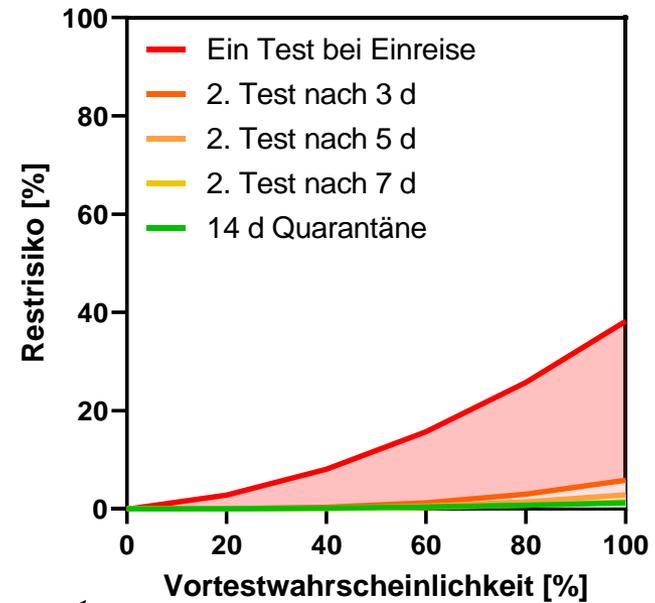


Beispiel 1 vs. Beispiel 2

Infektion am Einreisetag



Infektion 3 Tage vor Einreise



Warum ist das Restrisiko hier niedriger als bei Infektion am Einreisetag?

- Einreisetest nach „predetection phase“, also zu einem Zeitpunkt, wenn das Virus schon nachweisbar ist
- Dauer der Infektiosität kürzer, denn bei Einreise sind schon drei Tage p.i. verstrichen sind.

Verfügbarkeit

[\\rki.local\daten\Wissdaten\RKI_nCoV-Lage\1.Lagemanagement\1.3.Besprechungen_TKs\1.Lage_AG\2020-08-12_Lage-AG\ToolsZumBerechnenDerTeststrategien](#)

1. Prävalenz = Ausgangsrisiko
...\Prevalence_longerTimeHorizon.xlsx
2. Spezialfälle
...\TestZeitpunktKalkulation.xlsx

⇒ **Viel Spaß damit**
...und Fragen dazu?

ZUSÄTZLICHE DETAIL-INFOS

Zeitparameter des Infektionsverlaufs zur Eingabe in die Exceltabelle

Prä-detektionsphase (Pre-detectability-Phase)

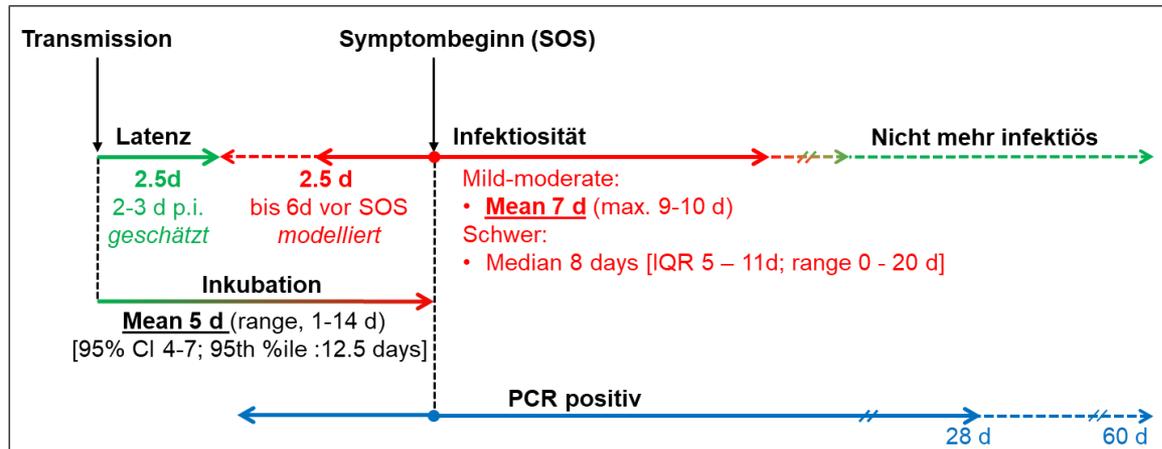
- Zeitraum nach Transmission, in dem ein bereits Infizierter noch negativ testet.
- Erster Teil der Inkubationsphase
- Von Modellierern geschätzt auf 2.5 d

Präsymptomatische Phase (presymptomatic Phase)

- Zweiter Teil der Inkubationsphase
- Zeitraum, in dem ein Infizierter positiv testet, aber noch keine Symptome zeigt
- In unterschiedlichen Modellen 2.5-5 d

Infectious Phase, post symptom onset

- Zeitraum nach Symptombeginn, in dem Infektiosität vorliegt
- Mild/ moderater Krankheitsverlauf: Mean 7d, maximal 10d
- Schwere Krankheitsverlauf: Median 8d, maximal 20d

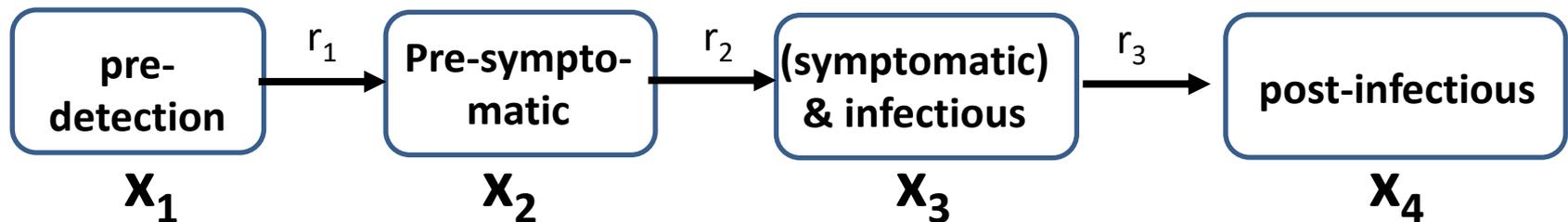


Details [optional]

Restrisiko \approx contagiousness(t) * false ommission rate(t)

- Es sind vier Infektionsphasen relevant:
 - (i) Prädektionsphase;
 - (ii) Prä-symptomatische Phase;
 - (iii) (symptomatische) Phase;
 - (iv) Nicht mehr kontagiös.

Model



$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} p(x_1) &= -p(x_1) \cdot r_1 ; \frac{d}{dt} p(x_2) = p(x_1) \cdot r_1 - p(x_2) \cdot r_2 \\ \frac{d}{dt} p(x_3) &= p(x_2) \cdot r_2 - p(x_3) \cdot r_3 ; \frac{d}{dt} p(x_4) = p(x_3) \cdot r_3 \end{aligned}$$

Wird analytisch gelöst

Zeitparameter des Infektionsverlaufs – mehr Infos

	Mild-moderate	Severe
Incubation	Mean 5 d [95% CI 4-7; 95th %ile of the distribution:12.5 days] Outliers >14d have been reported [Lauer, Linton, Li, WHO]	
• <i>Latenz</i> <i>„Predetectability“</i>	<i>2.5 days (geschätzt)</i>	
• <i>Infektiosität</i> <i>präsymptomatisch</i>	<i>mean 3-4 days, maximum 6 days (untersucht)</i>	
Infektiosität symptomatisch	Mean 7 days [CI 4-8 d] Maximum 9 d Outlier: 18 days	Median 8 days [IQR 5 – 11d; range 0 - 20 d] post symptom onset Outlier: 30 days

Weitere Erklärungen siehe Kommentarfeld

Unterschiedliche Strategien

Einmaltestung bei Einreise

- Bei Testsensitivität <100% entgehen so die Falsch-Negativen
- Erkennt nicht Infizierte in der Latenzphase (kurz vor / während der Reise infiziert)
- Flug-/ Bus-/ Zug-Reisen stellen ein Expositionsrisiko per se dar

Zweimaltestung: 1. Test bei Einreise, 2. Test nach X tagen

- Sicherer als einmalige Testung wäre es, wenn sich negativ Getestete in eine kurze Quarantäne begeben, an deren Ende erneut getestet wird.
Rationale:
 1. Erhöhung Sensitivität und
 2. Man erfasst so Infizierte, die sich bei Einreise noch in der Latenzphase befanden
- Dauer X = 3 Tage wäre sinnvoll, denn das überbrückt die Latenzphase

Keine Testung, Y Tage Quarantäne

- Das ist der derzeitige Standard, Dauer Y=14 Tage

Restrisiko versus false omission rate

- Das Restrisiko unterscheidet sich von der sogenannten *false omission rate* (FOR) (1-negative predictive value).

Unterschied:

Die FOR macht eine Aussage über den Test, das Restrisiko über die Kontagiosität einer Person.

Das heißt: Nimmt die Kontagiosität einer Person über die Zeit ab (wie bei SARS-CoV2), so sinkt das Restrisiko, nicht aber die FOR

Zusammenhang:

Restrisiko zum Zeitpunkt t = FOR zum Zeitpunkt t * Wahrscheinlichkeit der Kontagiosität zum Zeitpunkt t

Warum Restrisiko?

Es erlaubt Maßnahmen wie die Quarantäne mit testbasierten Maßnahmen (e.g. „PCR-Test bei Einreise“) in Bezug auf Ihren epidemiologischen Wert zu vergleichen.

Bemerkung:

- Bei einer Quarantäne („Abwarten“) nimmt die Kontagiosität einer Person über die Zeit ab, da die Infektion überstanden wird.
- Je nach Teststrategie (e.g. „Test bei Einreise“, oder „zeitverzögerter Test“) trägt die Strategie zur Reduktion der FOR und/oder zur Abnahme der Kontagiosität bei.